

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

j11046 U.S. PTO
09/944079
09/04/01

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 9月 5日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-268104

出 願 人

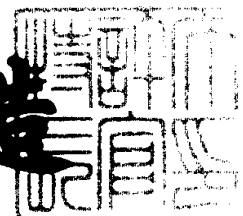
Applicant(s):

花王株式会社

2001年 4月27日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3036938

【書類名】 特許願

【整理番号】 P04301209

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 35/78

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所
内

【氏名】 鈴木 淳

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所
内

【氏名】 落合 龍史

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所
内

【氏名】 時光 一郎

【特許出願人】

【識別番号】 000000918

【氏名又は名称】 花王株式会社

【代理人】

【識別番号】 100068700

【弁理士】

【氏名又は名称】 有賀 三幸

【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任し

【識別番号】 100111028

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 博人

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011752

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 高血圧症予防・改善・治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (a) カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸、それらのエステル及びそれらの薬学的に許容される塩の群から選ばれる化合物、(b) 分子量 60～300 の有機酸又はその薬学的に許容される塩を含有する高血圧症予防・改善・治療剤。

【請求項 2】 成分 (b) が穀物の発酵物、果汁及びそれらの抽出物の群から選ばれたものである請求項 1 記載の高血圧症予防・改善・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、高血圧症予防・改善・治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

狭心症、心筋梗塞、心不全などの心疾患あるいは脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血などの脳血管疾患は、高血圧と非常に深い関係があり、日本人の死因のそれぞれ第二位と第三位を占める。また、厚生省国民生活基礎調査（平成 10 年度）によれば、高血圧症で通院する患者数は我が国で千人あたり 64 人であり、病因の第一位を占めている。高血圧の対策としては、利尿薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬などの血圧降下医薬品が挙げられ、これらは主として重症高血圧患者に適用される。それに対して、食事療法、運動療法、飲酒・喫煙の制限などの生活習慣改善を目的とした一般療法は、軽症者から重症者までの高血圧者に広く適用されることから、一般療法の重要性が認識されている。なかでも食習慣の改善は重要であるといわれ、伝承として血圧降下効果作用を有すると言われる食品は数多く存在する。また従来から食品由来の血圧降下素材の探索が盛んに行われ、血圧降下作用を有する有効成分の分離・同定が数多くなされている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、現状において高血圧症対策の目的で使用される医薬品は、有効性に関しては満足できるものが多い反面、少なからず存在する頻脈・徐脈等の副作用のため患者にかかる負担が大きい。また、血圧降下作用を有するといわれる食品あるいはその有効成分に関しても、その有効性には必ずしも満足できるものではなく、また血圧降下の効果が発現されるまでに長期間を要するものが多い。

従って、本発明の目的は、安全性に優れ、日常的な摂取にも負担にならず、且つより高い抗高血圧作用を有する高血圧症予防・改善・治療剤を提供することにある。

【0 0 0 4】

【課題を解決するための手段】

本発明は、(a) カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸、それらのエステル及びそれらの薬学的に許容される塩の群から選ばれる化合物、(b) 分子量 6 0 ~ 3 0 0 の有機酸又はその薬学的に許容される塩を含有する高血圧症予防・改善・治療剤を提供するものである。

【0 0 0 5】

【発明の実施の形態】

本発明で用いる成分(a)は、これを含有する天然物、特に植物の抽出物を用いることができ、植物としては、例えば、コーヒー、タマネギ、ダイコン、レモン、モロヘイヤ、センキュウ、トウキ、マツ、オウレン、アギ、カンショ、トウモロコシ、大麦、コメ等が挙げられる。

【0 0 0 6】

カフェ酸、クロロゲン酸は、コーヒー生豆、南天の葉、リンゴ未熟果等の植物体から抽出したものでよく、例えば、アカネ科コーヒー(*Coffea arabica* LINE)の種子より、熱水抽出又は温時アスコルビン酸又はクエン酸酸性水溶液で抽出して得られたものが使用できる。

【0 0 0 7】

フェルラ酸は、そのエステル体がコメあるいはハトムギ等の天然物、特に植物に含まれる化合物であり、植物からの精製物あるいは工業的に得られる合成品と

して得ることができる。フェルラ酸エステルは、例えば、コメの糠より得られた米糠油を、室温時弱アルカリ性下で含水エタノール及びヘキサンで分配した後、含水エタノール画分に得られる。フェルラ酸は、上記工程より得られたフェルラ酸エステルを加圧加熱下硫酸で加水分解し、精製して得るか、又は細菌 (*Pseudomonas*) を、フトモモ科チョウジノキ (*Syzygium aromaticum* MERRILL et PERRY) のつぼみ及び葉より水蒸気蒸留で得られた丁子油、又は丁子油から精製して得られたオイゲノールを含む培養液で培養し、その培養液を、分離、精製して得ることができる。また、化学合成によってフェルラ酸を調製する場合は、例えば、バニリンとマロン酸との縮合反応によって製造することができる (*Journal of American Chemical Society*, 74, 5346, 1952)。

【0008】

なお、カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸又はそれらの製剤学的に許容される塩には、立体異性体が存在し、本発明では、純粋な立体異性体又はそれらの混合物を用いることができる。

【0009】

カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸のエステル体は、天然物、特に植物中に本来含有されているもの、抽出及び／又は分画の際の化学的処理によって変換したもの、及び化学的修飾を行ったものなどが含まれる。具体的には、炭素数1～40のアルコールのエステルであって、直鎖又は分岐鎖アルキル又はアルケニルアルコール、アリルアルコール、テルペンアルコール、ステロール、トリメチルステロール等とのエステル化合物、植物ステロール類とのエステル等が挙げられる。フェルラ酸と同様にカフェ酸、クロロゲン酸も対応したエステルが使用される。

【0010】

カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸を薬学的に許容される塩の形で用いることにより水溶性が向上し、生理学的有効性が増大する。これらの薬学的に許容される塩の塩形成用の塩基物質としては、例えば、アルカリ金属あるいはアルカリ土類金属の水酸化物、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、又は水酸化アンモニウムなどの

無機塩基、アルギニン、リジン、ヒスチジン、オルニチンなどの塩基性のアミノ酸、又はモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどの有機塩基が用いられるが、特に好ましいものとして、アルカリ金属あるいはアルカリ土類金属の水酸化物が挙げられる。これらの塩を調製してから、その塩を本発明品中に添加してもよいし、塩形成成分を本発明品中に別々に添加して処方系中で反応させてもよい。

【 0 0 1 1 】

本発明の成分 (a) は、2 種以上を併用してもよい。

【 0 0 1 2 】

本発明で用いる成分 (b) は分子量 6 0 以上 3 0 0 以下の有機酸である。構造的には、カルボン酸、オキシカルボン酸、ポリカルボン酸、ケトカルボン酸等が挙げられ、具体的には酢酸、乳酸、クエン酸、グルコン酸、フマル酸、 α -ケトグルタル酸、コハク酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、ピルビン酸、マロン酸等が挙げられる。

天然物、特に植物中に本来含有されているもの、抽出及び／又は分画の際の化学的処理によって変換したもの、及び化学的修飾を行ったものなども含まれる。この天然物に由来するものとしては、例えば日本農林規格で定められるところの醸造酢等あるいはその抽出物等が挙げられる。ここでいう醸造酢とは、酢酸発酵により作られた食酢を指し、具体的にはコメや他の穀物を原料とする穀物酢、例えば玄米と麴を原料として一段発酵による静置法醸造で作られる「くろず」と呼ばれる穀物酢等、リンゴやブドウあるいはその他の果実を原料とする果実酢、穀物酢と果実酢以外の醸造酢等が挙げられる。また、果汁あるいはその抽出物を用いることができ、具体的には、オレンジ、ミカン、リンゴ、ブドウ、パイン、ピーチ、グレープフルーツ、レモン、和ナシ、洋ナシ、ウメ、ネーブル、イチゴ、パッションフルーツ、メロン、ライム、グアバ、アンズ、シークワーシャー、カボス、ポンカン、イヨカン、ハッサク、クランベリー、バナナ、スモモ、マンゴー、キウイフルーツ、カキ、アセロラ等の果汁、あるいはこれらの混合果汁、濃縮物、あるいはこれらの水、エタノール、メタノール、酢酸、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、*n*-ヘキサン、アセトン、ベンゼン、石油エーテル

、エーテル等による抽出物等を挙げることができる。特に水、エタノール抽出物が好ましい。

【 0 0 1 3 】

成分（b）は、2種以上を併用してもよい。

【 0 0 1 4 】

本発明の高血圧症予防・改善・治療剤を医薬として用いる場合、上記有効成分に薬学的に許容される担体を添加して、経口用又は非経口用の組成物とすることができる。経口用組成物としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、散剤、カプセル剤（硬化カプセル剤及び軟カプセル剤を含む）、トローチ剤、チュアブル剤、液剤（ドリンク剤）などが挙げられる。また、非経口用組成物としては、注射剤などの静脈内投与製剤、坐剤、皮膚外用剤などが挙げられる。

【 0 0 1 5 】

本発明の高血圧症予防・改善・治療剤を食品として用いる場合、飲料、スープ等の液状食品、牛乳、カレー等の乳状又はペースト状食品、ゼリー、グミ等の半固形状食品、ガム、豆腐、サプリメント等の固形状食品、あるいは粉末状食品、マーガリン、マヨネーズ、ドレッシング等の油脂含有食品等の食品が挙げられる。

【 0 0 1 6 】

本発明の高血圧症予防・改善・治療剤中の各成分の含有量は、成分（a）は0.001～5重量%（以下単に%と記載する）、特に0.01～1%が好ましく、また成分（b）は、0.0005～10%、特に0.001～6%が好ましい。

【 0 0 1 7 】

本発明の高血圧症予防・改善・治療剤中の成分（a）の成人（体重60kg）1日あたりの有効投与量は、フェルラ酸に換算して0.1～5000mg、好ましくは0.5～1000mg摂取するのが好ましい。また成分（b）は、クエン酸に換算して成人1日あたり、0.1～5000mg、好ましくは0.5～1000mgを摂取するのがよい。

【 0 0 1 8 】

【実施例】

実施例 1 血圧上昇抑制評価

(1) 使用動物

7 週齢の雄性自然発症高血圧ラット (SHR) を、予備的に 7 日間連続で市販のラット用非観式血圧測定装置 (ソフトロン社製) を用いて血圧測定することにより、ラットを血圧測定操作に十分慣れさせたのち、評価試験を開始した。ラットはすべて温度 $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、照明時間 12 時間 (午前 7 時～午後 7 時) の条件下 (ラット区域内飼育室) で飼育した。

【0019】

(2) 投与方法及び投与量

対照区では飲料水と市販の固形飼料を自由摂取させた。比較区では 0.1% クエン酸水溶液を飲料水とし市販の固形飼料を自由摂取させた。試験区では 0.1% クエン酸と 0.1% フェルラ酸とを含む水溶液を飲料水とし市販の固形飼料を自由摂取させた。

【0020】

(3) 試験方法

SHR を 1 群 8 匹で使用し、4 週間後、尾動脈の収縮期血圧を測定した。

【0021】

(4) 統計学的処理方法

得られた測定結果は平均値及び標準誤差で表して Student's t-test を行い、有意水準は 5% 以下とした。

【0022】

表 1 に、投与開始前及び投与 4 週間後における収縮期血圧を示した。表 1 から明らかなように、試験区の摂取により顕著な血圧の上昇抑制効果を認めた。

【0023】

【表 1】

	収縮期血圧 (mmHg)	
	投与前	投与 4 週間後
対照区	148.1 ± 3.2	195.0 ± 4.3
比較区	148.8 ± 3.8	190.7 ± 3.4
試験区	148.6 ± 4.0	182.6 ± 3.1*

* : 対照区に対して危険率 5 % 以下で有意差あり。
値は平均値 ± 標準誤差

【0 0 2 4】

実施例 2 即時降圧評価

(1) 使用動物

1 4 週齢の雄性自然発症高血圧ラット (SHR) を、実施例 1 と同様に予備飼育した。

【0 0 2 5】

(2) 投与方法及び投与量

対照区では水を経口投与した。比較区 1 では 0. 1 % クエン酸水溶液を経口投与した。比較区 2 では 0. 2 % フェルラ酸水溶液を経口投与した。試験区では、0. 1 % クエン酸と 0. 2 % フェルラ酸とを含む水溶液を経口投与した。投与量は 1 5 mL / kg とした。

【0 0 2 6】

(3) 試験方法

SHR を 1 群 6 匹で使用し、投与後 1 時間目の尾動脈収縮期血圧を測定した。

【0 0 2 7】

(4) 統計学的処理方法

実施例 1 と同様に行った。

【0 0 2 8】

表 2 に、投与開始前及び投与 1 時間後における収縮期血圧を示した。表 2 から

明らかなように、試験区の摂取により顕著な血圧の降下を認めた。

【 0 0 2 9 】

【表 2】

	収縮期血圧 (mmHg)	
	投与前	投与 1 時間後
対照区	206.8±3.4	198.0±5.6
比較区 1	206.1±2.6	196.4±3.9
比較区 2	208.0±4.1	179.7±4.4*
試験区	207.4±3.3	170.6±2.1*#

* : 対照区に対して危険率 5 % 以下で有意差あり。

*# : 比較区 2 に対して危険率 5 % 以下で有意差あり。

値は平均値±標準誤差

【 0 0 3 0 】

実施例 3 軟カプセル剤

ゼラチン	7 0 . 0	%
グリセリン	2 2 . 9	
パラオキシ安息香酸メチル	0 . 1 5	
パラオキシ安息香酸プロピル	0 . 5 1	
水	6 . 4 4	

上記組成からなる軟カプセル剤皮（オーバル型、重さ 1 5 0 mg）の中にフェルラ酸 5 0 mg とクエン酸 4 5 0 mg を充填し、軟カプセル剤を製造した。

【 0 0 3 1 】

実施例 4 飲料

脱脂粉乳	3 . 5	%
レモンエキス	3 . 5	
フラクトース	9 . 0	
フェルラ酸ナトリウム	0 . 1	
クエン酸	0 . 1	

アスコルビン酸	0. 1
香料	0. 1
水	8 3. 6

上記組成の飲料は保存安定性も高く、また、風味もよく美味であった。

【 0 0 3 2 】

実施例 5 クッキー

菜種油	1 5. 0	g
コーンスターチ	1 5. 0	
オレンジエクス	5. 0	
小麦粉	5 0. 0	
バター	5. 0	
フラクトース	1 4. 0	
フェルラ酸シクロアルテノール	1. 0	
食塩	0. 5	
重曹	0. 5	
水	1 0. 0	

上記組成から成るクッキーを焼成した。

【 0 0 3 3 】

実施例 6 分離状ドレッシング

オリーブ油	4 0. 0 %
ワインビネガー	5 0. 0
食塩	1. 2 5
胡椒	0. 3
カフェ酸ナトリウム	0. 1
粒マスタード	8. 3 5

上記組成からなる分離状ドレッシングを製造した。

【 0 0 3 4 】

実施例 7 錠剤

コーンスターチ	4 4. 0 %
---------	----------

結晶性セルロース	4 0 . 0
カルボキシメチルセルロース	5 . 0
アスコルビン酸	0 . 0 1
無水ケイ酸	0 . 5
オリーブ油	4 . 4 9
クエン酸	5 . 0
クロロゲン酸	1 . 0

上記組成からなる錠剤を製造した。

【 0 0 3 5 】

【発明の効果】

血圧の上昇が抑制されるとともに、高血圧症が改善され、高血圧症予防・治療用の医薬品の他、飲食品、特定保健食品、医薬部外品として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 (a) カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸、それらのエステル及びそれらの薬学的に許容される塩の群から選ばれる化合物、(b) 分子量 60～300 の有機酸又はその薬学的に許容される塩を含有する高血圧症予防・改善・治療剤。

【効果】 血圧の上昇が抑制されるとともに、高血圧症が改善され、高血圧症予防・治療用の医薬品の他、飲食品、特定保健食品、医薬部外品として有用である。

【選択図】 なし

特2000-268104

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-268104
受付番号	50001130177
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成12年 9月 6日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成12年 9月 5日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000918]

1. 変更年月日 1990年 8月24日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

氏 名 花王株式会社